

# HERMANN STETTER und RUDOLF LAUTERBACH

## Synthese des Evodons und Menthofurans

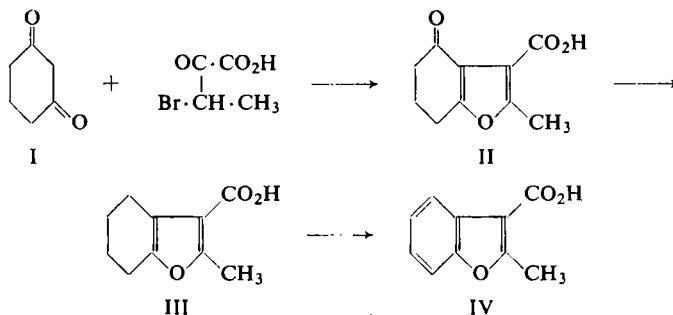
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

(Eingegangen am 30. Oktober 1959)

Bei der Kondensation von Dihydroresorcin mit  $\beta$ -Brom- $\alpha$ -keto-buttersäure wurde 2-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(3) erhalten. Entsprechend ergab die Kondensation mit  $\alpha$ -Chlor-acetessigester 3-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(2). Die Übertragung dieser Reaktion auf 1-Methyl-cyclohexandion-(3.5) lieferte 3.6-Dimethyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(2), die mit Cinchonidin in die optischen Antipoden gespalten wurde. Die Decarboxylierung der linksdrehenden Säure führte zum Evodon, aus dem mittels Wolff-Kishner-Reduktion Menthofuran gewonnen wurde.

Für das aus *Evodia hortensis* Forst. isolierte Evodon<sup>1)</sup> führte die Konstitutionsermittlung zur Aufstellung der wahrscheinlichen Strukturformel XI<sup>2)</sup>. Bisher fehlte jedoch die Bestätigung dieser Formel durch die Synthese. Wir haben die Synthese des Evodons nunmehr auf einfache und übersichtliche Weise erreicht.

In einer Modellreaktion wurde zuerst die Kalium-Verbindung des Dihydroresorcins mit  $\beta$ -Brom- $\alpha$ -keto-buttersäure in alkoholisch-wäßriger Lösung kondensiert. Als Reaktionsprodukt wurde hierbei 2-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(3) (II) erhalten, deren Konstitution durch Wolff-Kishner-Reduktion zur bekannten 2-Methyl-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(3) (III)<sup>3)</sup> bewiesen wurde, die ihrerseits durch Dehydrierung mit Schwefel die ebenfalls bekannte 2-Methyl-cumaron-carbonsäure-(3) (IV)<sup>4)</sup> ergab.



Kondensiert man Dihydroresorcin (I) mit  $\alpha$ -Chlor-acetessigsäure-äthylester, so erhält man in einem analogen Reaktionsverlauf 3-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-

<sup>1)</sup> C. J. VAN HULSEN, Ing. Nederland.-Indie **8**, No. 9, VII, 89 [1941]; C. A. **36**, 49703 [1942].

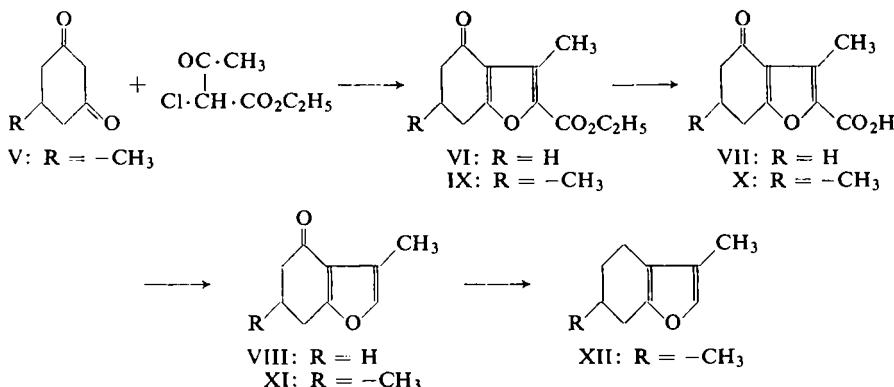
<sup>2)</sup> A. J. BIRCH und R. W. RICHARDS, Austral. J. Chem. **9**, 241 [1956].

<sup>3)</sup> F. EBEL, F. HUBER und A. BRUNNER, Helv. chim. Acta **12**, 16 [1929]; M. KÜHN, J. prakt. Chem. **156**, 103 [1940]; R. N. LACEY, J. chem. Soc. [London] **1954**, 822.

<sup>4)</sup> P. PFEIFFER und E. ENDERS, Chem. Ber. **84**, 247 [1951].

cumaron-carbonsäure-(2)-äthylester (VI). Die aus diesem Ester erhältliche Carbonsäure VII läßt sich in Diäthylenglykol unter Zusatz von Pyridin und Kupferpulver leicht zu 3-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron (VIII) decarboxylieren.

Der Reaktionsverlauf dieser Kondensationen mit Dihydroresorcin entspricht der schon früher bekannten<sup>5)</sup> Furan-Synthese aus  $\alpha$ -Halogenketonen mit  $\beta$ -Dicarbonyl-Verbindungen, wobei wahrscheinlich eine Aldolkondensation den ersten Schritt der Reaktion bildet. Für diesen Reaktionsverlauf spricht auch unsere frühere Beobachtung<sup>6)</sup>, daß Phenacylbromid, in dem die Carbonylgruppe weniger reaktiv ist, in normaler Weise mit Dihydroresorcin unter C-Alkylierung reagiert.



Zur Evodon-Synthese wurde 1-Methyl-cyclohexandion-(3.5) (V) mit  $\alpha$ -Chlor-acetessigsäure-äthylester in der gleichen Weise zu 3.6-Dimethyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(2)-äthylester (IX) kondensiert. Die Verseifung dieses Esters führte zur Carbonsäure X, die mit Cinchonidin in die optischen Antipoden gespalten wurde. Die Decarboxylierung der linksdrehenden Säure ergab das Keton XI, das sich auf Grund der folgenden Gegenüberstellung als identisch mit dem natürlichen Evodon erwies. Die geringen Abweichungen im Schmelzpunkt und Drehwert scheinen dadurch bedingt, daß das natürliche Evodon nicht völlig frei von Begleitstoffen war.

|                                    | natürl. Evodon   | synthet. Evodon  |
|------------------------------------|--|--|
| Schmp.                             | 73°  | 74.5°  |
| Schmp. Semicarbazone               | 188°   | 188°   |
| Schmp. 2.4-Dinitro-phenylhydrazone | 258 – 260°   | 258 – 260°   |
| Spezif. Drehung                    | $[\alpha]_D^{25} : -53.9^\circ$                                      | $[\alpha]_D^{25} : -59.8^\circ$                                      |
| UV-Spektrum                        | $\lambda_{\max} : 265 \text{ m}\mu$<br>$\log \epsilon_{\max} : 3.57$ | $\lambda_{\max} : 266 \text{ m}\mu$<br>$\log \epsilon_{\max} : 3.60$ |

Diese Evodon-Synthese ermöglicht zugleich eine neue Synthese des Menthofurans (XII). Durch Wolff-Kishner-Reduktion konnte *d,l*-Evodon in glatter Reaktion in

<sup>5)</sup> F. FEIST, Ber. dtsch. chem. Ges. **35**, 1539, 1545 [1902]; I. J. RINKES, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **50**, 1127 [1931]; T. REICHSTEIN, A. GRÜSSNER, K. SCHINDLER und E. HARDMEIER, Helv. chim. Acta **16**, 276 [1933].

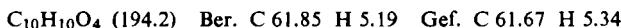
<sup>6)</sup> H. STETTER und E. SIEHNHOLD, Chem. Ber. **88**, 271 [1955].

*d,l*-Menthofuran (XII) übergeführt werden, das durch das Addukt mit Maleinsäure-anhydrid identifiziert wurde.

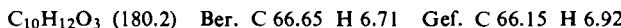
Wir danken den FARBFENFABRIKEN BAYER, Leverkusen, und der BADISCHEN ANILIN- & SODA-FABRIK, Ludwigshafen, für die großzügige Unterstützung mit Chemikalien. Ein weiterer Dank gilt dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE, FONDS DER CHEMIE, für die gewährten Sachmittel.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

**2-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(3) (II):** Zu einer Lösung von 5.6 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser gibt man 11.2 g *Dihydroresorcin*, 50 ccm Methanol und 18.2 g  $\beta$ -*Brom-a-keto-buttersäure*<sup>7)</sup> und schüttelt das Gemisch bis zur homogenen Lösung. Nach 3tätig. Aufbewahren bei Raumtemperatur destilliert man das Methanol i. Vak. auf dem Wasserbad ab, verdünnt mit 100 ccm Wasser und säuert mit konz. Salzsäure bis  $p_{\text{H}}$  3 an. Die Lösung wird nun 2 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Dabei scheiden sich farblose Kristalle ab, die nach dem Erkalten abfiltriert werden. Nach dem Umkristallisieren aus Essigester erhält man 15.5 g (80% d. Th.) der Säure vom Schmp. 183–184°.

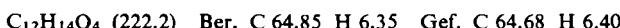


**2-Methyl-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(3) (III):** 10 g fein gepulvertes Natriumhydroxyd werden in 90 ccm Diäthylenglykol unter Rühren und Erwärmen zum größten Teil gelöst. Dann gibt man 9.7 g II und 7.5 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat hinzu und erhitzt 5 Stdn. unter Rückfluß, wobei man durch Zugabe von wenig Methanol die Temperatur der siedenden Lösung auf 125° einstellt (Thermometer in der Flüssigkeit!). Darauf destilliert man das gebildete Wasser, Methanol und überschüss. Hydrazinhydrat ab, bis die Temperatur der siedenden Lösung 185° erreicht hat, und erhitzt weitere 6 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten verdünnt man mit 200 ccm Wasser, säuert mit konz. Salzsäure an und kristallisiert den Niederschlag nach dem Trocknen aus Ligroin unter Zusatz von Tierkohle um. Eine weitere Reinigung kann durch Sublimation i. Vak. erfolgen. Ausb. 4.1 g (45.5% d. Th.), Schmp. 162–163°, Lit.<sup>3)</sup>: 161° und 165–166°.



**2-Methyl-cumaron-carbonsäure-(3) (IV):** 750 mg III und 250 mg Schwefelpulver werden in einem mit einem Steigrohr versehenen Körbchen unter Verwendung eines Metallbades erhitzt. Bei 180° beginnt die Schwefelwasserstoff-Entwicklung. Man steigert die Temp. auf 200° und erhitzt nach 2 Stdn. noch weitere 4 Stdn. auf 210°. Nach dem Erkalten wird der Rückstand in Schwefelkohlenstoff gelöst und die Säure mit verd. Natronlauge extrahiert. Die nach dem Ansäuern ausgefallene Säure wird aus Benzol umkristallisiert. Man erhält IV in geringer Menge. Schmp. 135–136°, Lit.<sup>4)</sup>: 135–136°.

**3-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(2)-äthylester (VI):** Zu einer Lösung von 5.6 g Kaliumhydroxyd in 20 ccm Wasser gibt man 11.2 g *Dihydroresorcin*, 50 ccm Methanol und 16.4 g  $\alpha$ -*Chlor-acetessigsäure-äthylester*, wobei nach kurzem Schütteln eine homogene Lösung gebildet wird. Man läßt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen, verdünnt dann mit 200 ccm Wasser und säuert mit konz. Salzsäure bis  $p_{\text{H}}$  3 an. Man läßt nun 3 Stdn. stehen. Das abgeschiedene Öl erstarrt nach kurzer Zeit. Die feste Masse wird abgetrennt, in Äther aufgenommen und die äther. Schicht mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Der nach dem Abdestillieren des Äthers bleibende Rückstand wird aus Ligroin umkristallisiert. Ausb. 16.7 g (75% d. Th.), Schmp. 93–94°.



<sup>7)</sup> Herst. nach D. B. SPRINSON und E. CHARGAFF, J. biol. Chemistry 164, 417 [1946].

*3-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(2) (VII):* 6 g Kaliumhydroxyd werden in einer Mischung von 80 ccm Methanol und 20 ccm Wasser gelöst. Dazu gibt man 22.2 g *VI* und erhitzt 1 Stde. unter Rückfluß. Nach Zugabe von 200 ccm Wasser säuert man mit konz. Salzsäure an, saugt die ausgefallene Säure ab, wäscht mit Wasser, trocknet und kristallisiert aus Essigsäure-äthylester um. Ausb. 18.8 g (97% d. Th.); die Säure zersetzt sich ab 215° unter Decarboxylierung.

$C_{10}H_{10}O_4$  (194.2) Ber. C 61.85 H 5.19 Gef. C 61.58 H 5.33

*3-Methyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron (VIII):* Die Lösung von 19.4 g *VII* in 100 ccm Diäthylenglykol wird mit 2 g Kupferpulver und 15 ccm Pyridin 6 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, wobei die Temperatur der siedenden Flüssigkeit 175–180° betragen soll. Nach dem Erkalten säuert man mit verd. Salzsäure vorsichtig soweit an, bis der Pyridin-Geruch verschwindet. Man perforiert nun mit Äther (8 Stdn.), trennt das mit übergegangene Diäthylenglykol ab und wäscht den Ätherextrakt zweimal mit Wasser. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat und dem Abdestillieren des Äthers wird der Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 11.7 g (78% d. Th.), Sdp.<sub>12</sub> 111–114°.

$C_9H_{10}O_2$  (150.2) Ber. C 71.98 H 6.71 Gef. C 72.34 H 7.00

*3.6-Dimethyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(2)-äthylester (IX):* Zu einer Lösung von 5.6 g Kaliumhydroxyd in 200 ccm Wasser gibt man 12.6 g *I-Methyl-cyclohexandion-(3.5)* (*V*)<sup>8)</sup>, 50 ccm Methanol und 16.4 g  $\alpha$ -Chlor-acetessigsäure-äthylester und stellt durch Schütteln eine homogene Lösung her. Diese läßt man 2 Tage bei Raumtemperatur stehen und fügt dann 200 ccm Wasser hinzu. Nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure bis  $p_H$  3 scheidet sich der Ester zunächst als Öl ab, das nach einiger Zeit erstarrt. Nach dem Absaugen des Esters nimmt man ihn in Äther auf, wäscht die Ätherlösung mit einer 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknet mit Natriumsulfat und dampft den Äther ab. Der Rückstand wird aus wenig Ligroin umkristallisiert. Ausb. 19.0 g (81% d. Th.), Schmp. 95–96°.

$C_{13}H_{16}O_4$  (236.2) Ber. C 66.08 H 6.83 Gef. C 66.35 H 6.92

*3.6-Dimethyl-4-oxo-4.5.6.7-tetrahydro-cumaron-carbonsäure-(2) (X):* 23.6 g *IX* werden, wie bei *VII* beschrieben, verseift und isoliert. Ausb. 19.4 g (93% d. Th.), Schmp. 200–202° (aus Essigsäure-äthylester).

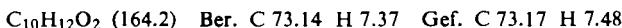
$C_{11}H_{12}O_4$  (208.2) Ber. C 63.45 H 5.81 Gef. C 63.30 H 5.88

*Abtrennung der linksdrehenden Säure:* 25 g *d,l-X* werden mit 35.9 g Cinchonidin in 1500 ccm 99-proz. Äthanol auf dem Dampfbad gelöst. Nach 24 stdg. Stehenlassen bei Raumtemperatur filtriert man die ausgeschiedenen Kristalle ab. Die Kristalle löst man wieder in 750 ccm Äthanol, trennt wieder nach 24 Stdn. ab und wiederholt das Umkristallisieren in der gleichen Weise mit 400 ccm, 300 ccm, 230 ccm und 200 ccm Äthanol. Der Schmp. des reinen Salzes beträgt 224–226°. Zur Gewinnung der Säure zersetzt man mit verd. Salzsäure, löst die erhaltene Säure in verd. Natronlauge, filtriert und fällt wieder mit Salzsäure. Ausb. 3.1 g (12.4% d. Th.), spezif. Drehung in Äthanol:  $[\alpha]_D^{25} = -46.5^\circ$ . Bei weiterem Umkristallisieren des Salzes konnte keine Veränderung dieses Drehwertes mehr festgestellt werden.

*d,l-Evodon (XI):* 20.8 g *d,l-X* werden in der gleichen Weise, wie bei *VIII* beschrieben, decarboxyliert und aufgearbeitet. Zur Reinigung kann der Äther-Rückstand entweder i. Vak. destilliert werden (Sdp.<sub>12</sub> 112–115°), woran sich dann eine Sublimation anschließt, oder man löst den Rückstand in Methanol, fällt mit Wasser, trocknet über  $P_2O_5$  und sublimiert. Der

8) Herst. nach A. W. CROSSLEY und N. RENOUF, J. chem. Soc. [London] **107**, 605 [1915].

zweite Weg liefert das reinere Produkt, ist aber verlustreicher. Ausb. 1.) 13.1 g (79 % d. Th.), 2.) 11.3 g (69 % d. Th.). Schmp. 72—73°.



Das Semicarbazone und 2,4-Dinitro-phenylhydrazone zeigten die in der Lit.<sup>1)</sup> angegebenen Schmelzpunkte von 187—188° und 258—260°.

(—)-*Evodon (XI)*: Das linksdrehende Evodon wurde in der gleichen Weise, wie vorstehend beschrieben, durch Decarboxylierung von linksdrehendem X gewonnen. Schmp. 74.5°. Spezif. Drehung in Äthanol:  $[\alpha]_D^{25} : -59.8^\circ$ .

UV-Spektrum in Methanol:  $\lambda_{\max} = 266 \text{ m}\mu$ ;  $\log \epsilon_{\max} = 3.60$ . Semicarbazone: Schmp. 188°. 2,4-Dinitro-phenylhydrazone: Schmp. 258—260°. Die entsprechenden Daten für das natürliche Evodon können der Tabelle, S. 604, entnommen werden.

*d,l-Menthofuran (XII)*: 16.4 g *d,l-Evodon* werden in 100 ccm Diäthylenglykol mit 10 g Natriumhydroxyd und 15 ccm 85-proz. Hydrazinhydrat in der bei IIII beschriebenen Weise reduziert. Beim Abdestillieren des gebildeten Wassers und überschüssigen Hydrazins geht bereits ein Teil des Menthofurans mit über. Nach beendeter Reduktion destilliert man das Menthofuran ab, wobei solange i. Vak. destilliert wird, bis die ersten Anteile von Diäthylenglykol übergehen. Die beiden Destillate werden vereinigt und die untere Schicht im Scheide-trichter abgetrennt. Die obere Schicht besteht aus fast reinem Menthofuran. Aus der unteren Schicht lässt sich noch eine weitere Menge gewinnen, wenn man mit verd. Salzsäure schwach ansäuert und mit Äther extrahiert. Dieser Ätherextrakt wird mit der Hauptmenge (obere Schicht) vereinigt, mit verd. Salzsäure und darauf 3 mal mit Wasser gewaschen und mit Kaliumhydroxyd getrocknet. Infolge der Säureempfindlichkeit des Menthofurans darf die Säurebehandlung nur sehr kurz erfolgen. Nach dem Abdampfen des Äthers wird der Rückstand im Vakuum destilliert. Ausb. 9.4 g (63 % d. Th.), Sdp.<sub>12</sub> 76°. Die Identifizierung erfolgte durch die Addukt-Bildung mit Maleinsäure-anhydrid, Schmp. 140° (Lit.<sup>9)</sup>: 138°) und die charakteristische blauviolette Färbung mit Brom in Tetrachlorkohlenstoff. Auch die Blaufärbung beim Aufbewahren in Eisessiglösung konnte beobachtet werden.

<sup>9)</sup> W. TREIBS, Ber. dtsch. chem. Ges. 70, 85 [1937]; Liebigs Ann. Chem. 581, 59 [1953].